

16.02.2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年    2 月 1 0 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 3 4 1 8 0  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 4 - 0 3 4 1 8 0 ]

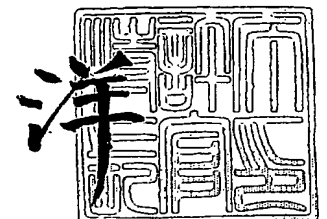
出      願      人            武 田 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

2 0 0 5 年    3 月 2 4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 B04032  
【提出日】 平成16年 2月10日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 9/52  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県西宮市門戸西町 3-18  
    【氏名】 齋藤 和宏  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府池田市住吉1丁目 5-1-509  
    【氏名】 布藤 智康  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府豊能郡豊能町新光風台 5丁目 13-6  
    【氏名】 星野 哲夫  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002934  
    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100114041  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 高橋 秀一  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100106323  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 関口 陽  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005142  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 9909276  
    【包括委任状番号】 0203423

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

長期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを組み合わせる徐放性製剤。

## 【請求項 2】

GnRH アゴニストまたはその塩が、式

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、Y は DLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2Nal および DHis(ImBzl) から選ばれる残基を、Z は NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> または Gly-NH<sub>2</sub> をそれぞれ示す〕で表わされるペプチドまたはその塩である請求項 1 記載の製剤。

## 【請求項 3】

GnRH アゴニストまたはその塩が、式

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

で表されるペプチドの酢酸塩である請求項 1 記載の製剤。

## 【請求項 4】

長期が 5 ヶ月以上であり、短期が 5 ヶ月未満である請求項 1 記載の製剤。

## 【請求項 5】

マイクロカプセルが乳酸重合体または乳酸-グリコール酸重合体を基剤とするマイクロカプセルである請求項 1 記載の製剤。

## 【請求項 6】

請求項 1 記載の徐放性製剤を含有してなる前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、月経困難症もしくは乳癌の予防・治療剤または避妊剤。

## 【請求項 7】

長期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを混合することからなる請求項 1 記載の徐放性製剤の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】徐放性製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、長期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを組み合わせる新規な徐放性製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

GnRH (もしくは LHRH) として知られる黄体形成ホルモン放出ホルモンは視床下部から放出され、下垂体のレセプターに結合する。これによって放出される LH (黄体形成ホルモン) と FSH (卵胞刺激ホルモン) は性腺に作動してステロイド性ホルモンを合成する。

ところが、黄体形成ホルモン放出ホルモン作用が強い化合物を連続投与すると、利用可能なレセプター数が減少し、性腺由来ステロイド性ホルモンの形成が抑制されることがわかってきた。このことを利用して GnRH 作用を有する化合物は、前立腺癌、良性前立腺肥大、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、乳癌等の性ホルモン依存性疾患などの治療薬として臨床適応されている。

このような GnRH 作用を有する化合物としては、具体的には酢酸リュープロレリン、酢酸ブセレリン、酢酸ゴセレリンなどがあり、これらを含む徐放性製剤が上記疾患等の治療薬として販売されている。これらの化合物を含む製剤は、当初 1 日 1 回投与製剤として使用されていたが、その後徐放製剤化され、現在 1 ヶ月、3 ヶ月または 4 ヶ月の徐放性製剤として販売されており、例えばそれらの徐放性製剤は、特許文献 1 や特許文献 2 に開示されている。

上述のように GnRH 作用を有する化合物は、前立腺癌などの治療薬として広く使用され、特に前立腺癌などの進行の遅い病気においては、製剤における徐放期間の延長は、治療効果の向上、および患者の QOL (quality of life、生活の質) 向上だけでなく、通院回数を減らせることなどから医療経済上も好ましいものとされている。

【0003】

【特許文献 1】特開昭 62-201816 号公報

【特許文献 2】特開平 4-321622 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかし、長期にわたり安定した徐放性を示す製剤を製造することは難しく、特に長期徐放に重点をおくと、投与初期の薬物の放出量が足りず、投与初期の効果発現が遅れることがある。また、投与初期の薬物の放出量が過剰になると、徐放期間後期の薬物放出量が不足し、長期にわたり安定した徐放性を保つことが困難な場合もある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、徐放期間の異なる GnRH アゴニスト徐放製剤を組み合わせることにより、意外にも投与初期の放出量が増大し、長期にわたる安定した徐放性が確保できることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいてさらに研究した結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

〔1〕長期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを組み合わせる徐放性製剤；

〔2〕GnRH アゴニストまたはその塩が、式  
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2NalおよびDHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>またはGly-NH<sub>2</sub>をそれぞれ示す〕で表わされるペプチドまたはその塩である前記〔1〕記載の製剤；

〔3〕G n R Hアゴニストまたはその塩が、式  
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

で表されるペプチドの酢酸塩である前記〔1〕記載の製剤；

〔4〕長期が5ヶ月以上であり、短期が5ヶ月未満である前記〔1〕記載の製剤；

〔5〕マイクロカプセルが乳酸重合体または乳酸-グリコール酸重合体を基剤とするマイクロカプセルである前記〔1〕記載の製剤；

〔6〕前記〔1〕記載の徐放性製剤を含有してなる前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、月経困難症もしくは乳癌の予防・治療剤または避妊剤；および

〔7〕長期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを混合することからなる前記〔1〕記載の徐放性製剤の製造方法などに関する。

#### 【発明の効果】

##### 【0006】

徐放期間の異なるG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルを組み合わせることにより、投与初期の薬物の放出量が増大した、かつ長期にわたって安定した徐放性を示す製剤を得ることができる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0007】

以下、本発明について詳細に説明する。

G n R Hアゴニストとしては、ホルモン依存性疾患、特に性ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、子宮癌、乳癌、下垂体腫瘍など）、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、月経困難症、無月経症、月経前症候群、多房性卵巢症候群、前記癌の術後再発、小人症、アルツハイマー病、更年期障害、不定愁訴、前記癌の転移、カルシウム・リン骨代謝障害等の性ホルモン依存性の疾患および避妊（もしくは、その休薬後のリバウンド効果を利用した場合には、不妊症）に有効なG n R Hアゴニストが挙げられる。さらに性ホルモン非依存性であるがG n R H感受性である良性または悪性腫瘍などに有効なG n R Hアゴニストも挙げられる。

このG n R Hアゴニストの例としては、例えばトリートメント ウイズ G n R H アナログ：コントラバーシス アンド パースペクティブ（Treatment with G n R H analogs: Controversies and perspectives）〔パルテノン パブリッシング グループ（株）（The Parthenon Publishing Group Ltd.）発行1996年〕、特表平3-503165号公報、特開平3-101695号、同7-97334号および同8-259460号公報などに記載されているペプチド類などが挙げられる。

G n R Hアゴニストとして具体例を挙げれば、例えば、一般式〔I〕  
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2NalおよびDHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>またはGly-NH<sub>2</sub>をそれぞれ示す〕で表わされる生理活性ペプチドまたはその塩などが用いられる。特に、YがDLeuで、ZがNH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であるペプチドまたはその塩（即ち、5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で表されるペプチドまたはその塩、特にその酢酸塩（酢酸リユープロレリン：武田薬品工業株式会社製））などが好適である。

該G n R Hアゴニストとして例示したペプチドは薬理的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該ペプチドがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸（例、塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等）、有機酸（例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）などとの塩があげられる。

該ペプチドがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カ

リウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など) や有機塩基 (例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等) などとの塩があげられる。また、該ペプチドは金属錯体化合物 (例、銅錯体、亜鉛錯体等) を形成していてもよい。

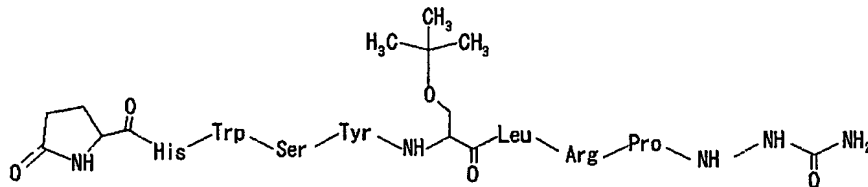
これらのペプチドまたはその塩は、前記文献あるいは公報記載の方法あるいはこれに準じる方法で製造することができる。

GnRH アゴニストとして、上記のリュープロレリン (酢酸リュープロレリン) の他に好ましい具体例としては、例えば、

【0008】

(1) ゴセレリン (Goserelin)

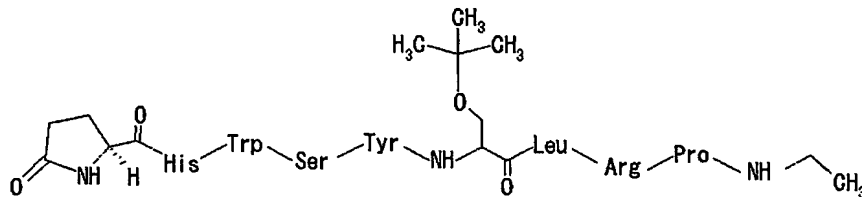
【化1】



(米国特開第 4100274 号、特開昭 52-136172 号)、

(2) ブセレリン (Buserelin)

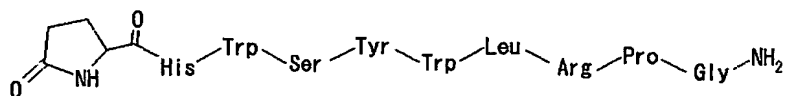
【化2】



(米国特許 No. 4,024,248、ドイツ特許第 2438352 号、特開昭和 51-41359 号)、

(3) トリプトレリン (Triptorelin)

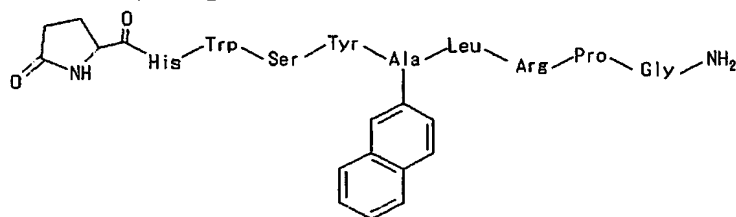
【化3】



(米国特開第 4010125 号、特開昭 52-31073 号)、

(4) ナファレリン (Nafarelin)

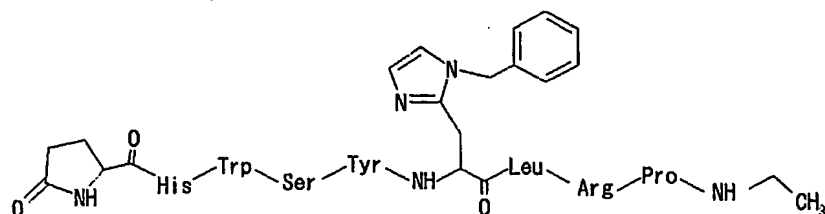
【化4】



(米国特開第 4234571 号、特開昭 55-164663 号、同昭 63-264498 号、同昭 64-25794 号)、

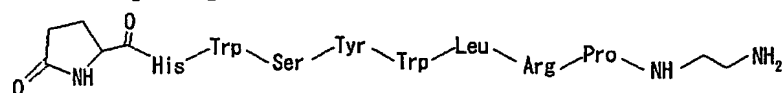
(5) ヒストレリン (Histrelin)

## 【化5】



(6) デスロレリン (Deslorelin)

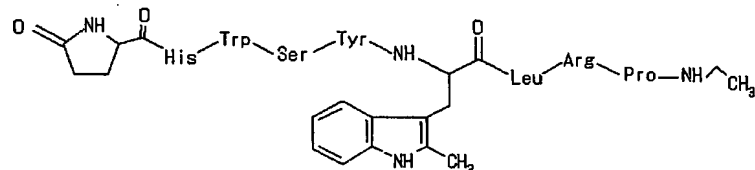
## 【化6】



(米国特開第4569967号, 同4218439号)、

(7) メテレリン (Meterelin)

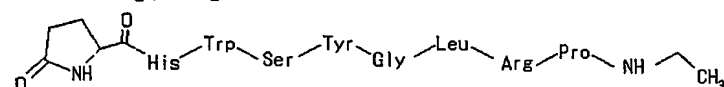
## 【化7】



(PCT WO 91/18016)、

(8) ゴナドレリン (Gonadorelin)

## 【化8】



(ドイツ特許第2213737号) など、またはそれらの塩などがあげられる。

## 【0009】

短期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセル (以下、単に「短期徐放マイクロカプセル」と称する場合がある) としては、5ヶ月未満の期間内に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルが用いられ、好ましくは1週間以上5ヶ月未満の期間内に、より好ましくは2週間以上4ヶ月以下の期間内に、さらに好ましくは3週間以上4ヶ月以下の期間内に、さらにより好ましくは1ヵ月以上4ヶ月以下の期間内に、GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルが用いられる。

長期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセル (以下、単に「長期徐放マイクロカプセル」と称する場合がある) としては、5ヶ月以上の期間内に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルが用いられ、好ましくは5ヶ月以上2年未満の期間内に、より好ましくは5ヶ月以上1年6ヶ月以下の期間内に、さらに好ましくは5ヶ月以上1年以下の期間内に、さらにより好ましくは5ヶ月以上8月以下の期間内に、GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルが用いられる。

本発明においては、「短期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセル」と「長期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセル」として、前記のそれぞれの徐放期間を有するマイクロカプセルを適宜組み合わせる用いることができる。例えば約1ヶ月 GnRH アゴニストもしくはその塩を徐放するマイクロカプセルまたは約3ヶ月 GnRH アゴニストもしくはその塩を徐放するマイクロカプセルと、約6ヶ月 GnRH アゴニストもしくはその塩を徐放するマイクロカプセルとを組み合わせる用

いることができる。具体的には特開昭62-201816号公報に記載の徐放性マイクロカプセルまたは特開平4-321622号公報に記載の徐放性マイクロカプセルと特開2003-206240公報に記載の徐放性マイクロカプセルとを組み合わせる用いることができる。

ここで「組み合わせる用いる」とは、短期徐放マイクロカプセルを含有する製剤（以下、単に「短期徐放製剤」と称する場合がある）と長期徐放マイクロカプセルを含有する製剤（以下、単に「長期徐放製剤」と称する場合がある）とを順次投与しても良く、短期徐放製剤と長期徐放製剤を混合後同時に投与しても良く（なお、この場合、短期徐放マイクロカプセルと長期徐放マイクロカプセルとを混合後製剤化する場合も含む）、短期徐放製剤を投与した後一定期間経過後（例えば数時間から数日をおいて）長期徐放製剤を投与することをも含む。しかし、ここでは短期徐放製剤と長期徐放製剤の薬物の徐放期間が重なるように投与することを言い、ある製剤の薬物の徐放期間が経過した後に別の製剤を投与することは、ここでの組み合わせる用いることには含まれない。例えば1ヶ月徐放製剤と3ヶ月徐放製剤を組み合わせる用いるという場合に、1ヶ月徐放製剤を投与後1ヶ月経過後に3ヶ月徐放製剤を投与するような場合は含まれない。

短期徐放製剤と長期徐放製剤を組み合わせる比率は、GnRHアゴニストの重量比として、通常短期徐放製剤1に対して長期徐放製剤1~40であり、好ましくは短期徐放製剤1に対して長期徐放製剤5~20であり、より好ましくは短期徐放製剤1に対して長期徐放製剤7~15であり、さらに好ましくは短期徐放製剤1に対して長期徐放製剤9~12である（なお、短期徐放マイクロカプセルと長期徐放マイクロカプセルとを混合後徐放製剤として製剤化する場合には、前記「短期徐放製剤」を「短期徐放マイクロカプセル」と、「長期徐放製剤」と「長期徐放マイクロカプセル」と読み替えて、その組み合わせ量比を決定することができる。）。

#### 【0010】

上記のGnRHアゴニスト、好ましくは式 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> で表されるペプチドまたはその塩（以下、単に「リュープロレリンまたはその塩」と称する場合がある）、より好ましくは酢酸リュープロレリンは、徐放型マイクロカプセルとして、より好ましくは徐放型マイクロカプセルからなる注射剤として投与される。

リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリンを生理学的に認められる公知の担体、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で混和することによって上記製剤を製造することができる。注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例、ポリソルベート80（TM）、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、溶解補助剤である安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、上記製剤は、例えば、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）、酸化防止剤などと配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプル、バイアルなどの密封容器に充填される。

具体的には、上記のGnRHアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有してなる徐放性製剤（特に徐放型マイクロカプセル）は、自体公知の方法、例えば、短期徐放製剤（または短期徐放マイクロカプセル）としては、特開昭62-201816号公報、特開平4-321622号公報などに記載の方法に従って、長期徐放製剤（または長期徐放マイクロカプセル）としては、特開2003-206240公報などに記載の方法に従って製造することができる。



本発明製剤は長期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを混合することによって製造することができる。つまり、本発明にかかる長期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを組み合わせる徐放性製剤は、長期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを別々に製造し、適宜適当な混合比で混合し、製剤化することによって製造することができる。ただし、一定時間において別々に投与する場合は、長期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期にG n R Hアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを混合する必要はなく、それぞれ投与用の製剤として製剤化された後に各々用いることができる。また、それぞれ短期または長期の徐放マイクロカプセルからなる2つの徐放性製剤を用時混合して投与しても良い。

上記徐放型マイクロカプセルの製造方法の一例を以下に記載する。

まず、水にG n R Hアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を約20%ないし70%(W/W)、好ましくは25~65%(W/W)、より好ましくは35~60%(W/W)溶解し、これに必要であればゼラチン、あるいは塩基性アミノ酸などの薬物保持物質を溶解もしくは懸濁し、内水相液とする。

これらの内水相液中には、G n R Hアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩などを添加してもよい。また、さらにG n R Hアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコールなどのポリオール化合物などを、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類（メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサルなどを添加してもよい。

#### 【0011】

このようにして得られた内水相液を、高分子重合物を含む溶液（油相）に加え、ついで乳化操作を行い、W/O型乳化物をつくる。該乳化操作は、公知の分散法が用いられ、たとえば、断続振とう法、プロペラ型攪はん機あるいはタービン型攪はん機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などが挙げられる。

ついで、このようにして調製されたW/O型エマルジョンをマイクロカプセル化工程に付するが、該工程としては水中乾燥法あるいは相分離法が適用できる。水中乾燥法によりマイクロカプセルを製する場合は、該W/Oエマルジョンをさらに第3相目の水相中に加え、W/O/W型の3相エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。

上記外相の水相中に乳化剤を加えてもよく、その例としては、一般に安定なO/W型エマルジョンを形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル[Tween 80、Tween 60、アトラスパウダー社]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体[HC O-60、HC O-50、日光ケミカルズ]など）、あるいはポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の1種類か、いくつかを組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、約0.01%から20%の範囲から適宜選択でき、より好ましくは約0.05%から10%の範囲で用いられる。

油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、プロペラ型攪はん機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪はんしながら徐々に減圧して行う

か、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行う。この場合、高分子重合物の固化がある程度進行した時点で、溶媒の脱着をより完全にする目的で、W/O型エマルジョンを徐々に加温して行くと所要時間を短縮することができる。

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離のGnRHアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）、薬物保持物質、乳化剤などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水などに分散して凍結乾燥する。この際に凝集防止剤（たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など）を加えてもよい。必要であれば加温し、減圧下でマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の脱離をより完全に行う。

相分離法によりマイクロカプセルを製する場合は、該W/Oエマルジョンに攪はん下、コアセルベーション剤を徐々に加え、高分子重合物を析出、固化させる。

コアセルベーション剤としては、高分子重合物の溶剤に混和する高分子系、鉱物油系または、植物油系の化合物で、カプセル化用重合体を溶解しないものであればよく、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが挙げられる。これらは2種以上混合して用いてもよい。

このようにして得られたマイクロカプセルは、濾過して分取した後、ヘプタン等により繰り返し洗浄し、コアセルベーション剤を除去する。さらに、水中乾燥法と同様の方法で遊離薬物の除去、溶媒の脱離を行う。洗浄中の粒子同志の凝集を防ぐために、凝集防止剤を加えてもよい。

上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば軽く粉碎した後、篩過して、大きすぎるマイクロカプセル部分を除去する。マイクロカプセルの粒子径は、平均径として約0.5~1000  $\mu\text{m}$ の範囲が挙げられ、より好ましくは約2~500  $\mu\text{m}$ の範囲にあることが望まれる。懸濁注射剤として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば、約2ないし100  $\mu\text{m}$ の範囲にあることが望ましい。

#### 【0012】

上記高分子重合物としては、生体内分解性ポリマー、例えば、 $\alpha$ -ヒドロキシモノカルボン酸類（例、グリコール酸、乳酸等）、 $\alpha$ -ヒドロキシジカルボン酸類（例、リンゴ酸）、 $\alpha$ -ヒドロキシトリカルボン酸（例、クエン酸）等の $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体、またはこれらの混合物；ポリ（ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル）；ポリアミノ酸（例、ポリ（ $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸）等）；無水マレイン酸系共重合体（例、スチレン-マレイン酸共重合体等）などが用いられる。

モノマーの結合様式としては、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記 $\alpha$ -ヒドロキシモノカルボン酸類、 $\alpha$ -ヒドロキシジカルボン酸類、 $\alpha$ -ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-、L-、DL-体のいずれを用いてもよい。これらの中でも、乳酸-グリコール酸重合体（以下、ポリ（ラクチド-c o o-グリコリド））、ポリ（乳酸-c o o-グリコール酸）あるいは乳酸-グリコール酸共重合体と称することもあり、特に明示しない限り、乳酸、グリコール酸のホモポリマー（重合体）及びコポリマー（共重合体）を総称する。また乳酸ホモポリマーは乳酸重合体、ポリ乳酸、ポリラクチドなどと、またグリコール酸ホモポリマーはグリコール酸重合体、ポリグリコール酸、ポリグリコリドなどと称される場合がある）、ポリ（ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル）などが好ましい。さらに好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体であり、より好ましくは、末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体である。

生体内分解性ポリマーは塩であってもよい。塩としては、例えば、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）や有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）などとの塩、または遷移金属（例、亜鉛、鉄、銅など）との塩および錯塩などが挙げられる。

生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合、その組成比（モル%）は約100/0～約40/60が好ましく、約100/0～約50/50がより好ましい。また、2カ月以上にわたってGnRHアゴニストをゼロ次放出する徐放型マイクロカプセルの場合、組成比が100/0である乳酸ホモポリマー（乳酸重合体）も好ましく用いられる。

該「乳酸-グリコール酸重合体」の最小繰返し単位の一つである乳酸の光学異性体比は、D-体/L-体（モル/モル%）が約75/25～約25/75の範囲のものが好ましい。このD-体/L-体（モル/モル%）は、特に約60/40～約30/70の範囲のものが汎用される。

該「乳酸-グリコール酸重合体」または「乳酸重合体」の重量平均分子量は、通常、約3,000～約100,000、好ましくは約3,000～約60,000、さらに好ましくは約3,000～約50,000のものが用いられる。

本発明において、例えば短期徐放マイクロカプセルの基剤として重量平均分子量8,000～12,000の乳酸-グリコール酸重合体（75/25（モル%））または重量平均分子量13,000～18,000の乳酸重合体を用いた製剤と、長期徐放マイクロカプセルの基剤として重量平均分子量18,000～30,000の乳酸重合体を用いた製剤とを組み合わせることができる。

また、分散度（重量平均分子量/数平均分子量）は、通常約1.2～約4.0が好ましく、さらには約1.5～3.5が特に好ましい。

該「乳酸-グリコール酸重合体」または「乳酸重合体」の遊離のカルボキシル基量は、重合体の単位質量（グラム）あたり通常約20～約1000  $\mu\text{mol}$ （マイクロモル）が好ましく、さらには約40～約1000  $\mu\text{mol}$ （マイクロモル）が特に好ましい。

上記の重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が500付近、1,000付近、3,000付近、5,000付近、10,000付近、20,000付近、50,000付近及び100,000付近の分子量既知の8種類のポリスチレンを標準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定は、GPC装置（東ソー製、HLC-8120GPC、検出器は示差屈折計による）、GPCカラム（東ソー製、TSK gel G4000HHR、TSK gel G3000HHR、TSK gel G2000HHR及びTSK gel G1000HHRを試料注入口から、排除限界の大きい順に接続したカラム）を使用し、移動相としてテトラヒドロフランを用いる。流速は1.0 mL/minで行う。

上記の遊離のカルボキシル基量とはラベル化法により求めたもの（以下、「ラベル化法によるカルボキシル基量」と称する）をいう。具体的にポリ乳酸の場合について述べると、ポリ乳酸 Wmgを5N塩酸/アセトニトリル（v/v=4/96）混液2 mLに溶解し、0.01M o-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩（ONPH）溶液（5N塩酸/アセトニトリル/エタノール=1.02/35/15）2 mLと0.15M 1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド塩酸塩溶液（ピリジン/エタノール=4v/96v）2 mLを加えて40℃で30分反応させた後溶媒を留去する。残滓を水洗（4回）した後、アセトニトリル2 mLで溶解し、0.5 mol/Lのエタノール性水酸化カリウム溶液1 mLを加えて60℃で30分反応させる。反応液を1.5N水酸化ナトリウム水溶液で希釈してY mLとし、1.5N水酸化ナトリウム水溶液を対象として544 nm吸光度A（/cm）を測定する。一方、DL-乳酸水溶液を基準物質として、その遊離カルボキシル基量 C mol/Lをアルカリ滴定で求め、またONPHラベル化法でDL-乳酸ヒドラジドとしたときの544 nm吸光度を B（/cm）とするとき、重合体の単位質量（グラム）あたりの遊離のカルボキシル基のモル量は以下の数式で求められる。

$$[\text{COOH}] \text{ (mol/g)} = (\text{AYC}) / (\text{WB})$$

また、該「カルボキシル基量」は生体内分解性ポリマーをトルエン-アセトン-メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化カリウム溶液でカルボキシル基を滴定して求めることもできる（以下、この方法によ

って求めた値を「アルカリ滴定法によるカルボキシル基量」と称する)が、滴定中にポリエステル主鎖の加水分解反応を競合する結果、滴定終点が不明確になる可能性があり上記ラベル化法で定量するのが望ましい。

該「乳酸-グリコール酸重合体」または「乳酸重合体」は、例えば、乳酸とグリコール酸、または乳酸からの無触媒脱水重縮合(特開昭61-28521号)あるいはラクチドとグリコリド、またはラクチド等の環状ジエステル化合物からの触媒を用いた開環重合(Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc. 1995年)で製造できる。上記の公知の開環重合方法によって得られる重合体は、得られる重合体の末端に遊離のカルボキシル基を有しているとは限らないが、例えば、EP-A-0839525号に記載の加水分解反応に付することにより、単位質量当たりにある程度のカルボキシル基量を有する重合体に改変することができ、これを用いることもできる。

上記の「末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体」または「末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸重合体」は公知の製造法(例えば無触媒脱水重縮合法、特開昭61-28521号公報、特開平10-182496号公報、特開2000-234016号公報参照)と同様の方法またはそれに準じた方法により製造できる。

#### 【0013】

該マイクロカプセルを注射剤とするには、マイクロカプセルを分散剤(例、Tween 80、HCO-60、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性懸濁剤とするかゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤とし、実際に使用できる徐放性注射剤とする。

本発明の徐放性製剤は、長期にGnRHアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルを上記のように徐放性製剤化、特に徐放性注射剤として製剤化したものと、短期にGnRHアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルを上記のように徐放性製剤化、特に徐放性注射剤として製剤化したものとを組み合わせたものを用いることもでき、または長期にGnRHアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期にGnRHアゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを混合したマイクロカプセルを上記のように徐放性製剤化、特に徐放性注射剤として製剤化したものを用いることもできる。

上記のGnRHアゴニスト(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン)を含有してなる剤(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩(好ましくは酢酸リュープロレリン)を含有してなる徐放型マイクロカプセルを含有してなる剤)は、そのまま皮下、筋肉内、血管など(好ましくは皮下及び筋肉内など)に容易に注射剤などとして投与することができる。

本発明にかかる徐放性製剤も同様にして、そのまま皮下、筋肉内、血管など(好ましくは皮下及び筋肉内など)に容易に注射剤などとして投与することができる。本発明において、短期徐放マイクロカプセルと長期徐放マイクロカプセルの混合物から徐放製剤化された製剤または、短期徐放製剤と長期徐放製剤とを混合して製剤化した製剤を投与する場合は、そのまま皮下、筋肉内、血管など(好ましくは皮下及び筋肉内など)に容易に注射剤などとして投与することができるが、短期徐放製剤と長期徐放製剤とを別々に投与する場合、それぞれそのまま皮下、筋肉内、血管など(好ましくは皮下及び筋肉内など)に容易に注射剤などとして投与することができる。通常、同一の投与経路が選択されるが、場合によっては短期徐放製剤と長期徐放製剤とを皮下と筋肉内など別の経路で投与することも可能である。

また、上記製剤の投与量は、GnRHアゴニスト(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン)の含量、剤形、GnRHアゴニスト(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン)の持続時間、投与対象動物[例、温血哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマなど)]により種々異なるが、該GnRHアゴニスト(好ましくは、リ

ユープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リユープロレリン)の医薬としての有効量であればよい。たとえば、上記温血哺乳動物に1日あたり投与量として、約0.01mgないし100mg/kg体重、好ましくは約0.02mgないし50mg/kg体重、さらに好ましくは0.05mgないし20mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

また、上記製剤を注射剤として投与する場合、成人の前立腺癌の患者(体重60kgに対し)においては、1日につきGnRHアゴニスト(好ましくは、リユープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リユープロレリン)を通常約0.01から50mg程度、好ましくは約0.1から20mg程度、より好ましくは約0.1から15mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよい。また、上記のGnRHアゴニスト(好ましくは、リユープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リユープロレリン)を含有してなる徐放型マイクロカプセルを含有する注射剤として投与する場合には、徐放型マイクロカプセルの薬物徐放期間によって、投与量が異なり、例えば、約1ヶ月に一回の投与を行う場合には、成人の前立腺癌の患者(体重60kgに対し)において、一回につきGnRHアゴニスト(好ましくは、リユープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リユープロレリン)を通常約0.01から25mg程度、好ましくは約0.1から15mg程度、より好ましくは約0.1から10mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよく、例えば、約3ヶ月に一回の投与を行う場合には、成人の前立腺癌の患者(体重60kgに対し)において、一回につきGnRHアゴニスト(好ましくは、リユープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リユープロレリン)を通常約0.1から75mg程度、好ましくは約0.1から45mg程度、より好ましくは約1から30mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよい。例えば、約6ヶ月に一回の投与を行う場合には、成人の前立腺癌の患者(体重60kgに対し)において、一回につきGnRHアゴニスト(好ましくは、リユープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リユープロレリン)を通常約0.2から150mg程度、好ましくは約0.2から90mg程度、より好ましくは約2から60mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよい。

他の動物の場合も、体重60kgあたりに換算した量を投与することができ、上記投与量を徐放期間に応じて適宜増減し投与することができる。

本発明にかかる短期徐放マイクロカプセルと長期徐放マイクロカプセルを組み合わせた製剤は、上記のGnRHアゴニスト投与量を長期徐放マイクロカプセルの徐放期間から換算し、適宜短期徐放マイクロカプセルおよび長期徐放マイクロカプセルに分配して投与することができる。

本明細書中に記載されるポリペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

#### 【0014】

略号の例を以下に示す。

Abu	: アミノ酪酸
Aibu	: 2-アミノ酪酸
Ala	: アラニン
Arg	: アルギニン
Gly	: グリシン
His	: ヒスチジン
Ile	: イソロイシン
Leu	: ロイシン
Met	: メチオニン
Nle	: ノルロイシン
Nval	: ノルバリン
Phe	: フェニルアラニン
Phg	: フェニルグリシン

Pro	: プロリン
(Pyr) Glu	: ピログルタミン酸
Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Trp	: トリプトファン
Tyr	: チロシン
Val	: バリン
D2Na1	: D-3-(2-ナフチル) アラニン残基
DSer (tBu)	: O-tert-ブチル-D-セリン
DHis (ImBzl)	: N <sup>i</sup> -ベンジル-D-ヒスチジン
PAM	: フェニルアセタミドメチル
Boc	: t-ブチルオキシカルボニル
Fmoc	: 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Bzl	: ベンジル
Cl <sub>2</sub> -Bzl	: 2,6-ジクロロベンジル
Tos	: p-トルエンシルホニル
HONb	: N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド
HOBT	: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HOObt	: 3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン
MeBzl	: 4-メチルベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Trt	: トリチル
DNP	: ジニトロフェニル
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

## 【実施例】

## 【0015】

以下に実施例、試験例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

## 実施例1

## 【0016】

乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸・グリコール酸組成比75:25、重量平均分子量約11,000）を基剤として製造してなる、5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Dleu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>（以下、ペプチドAと略記する）を含有するマイクロカプセル末（以下、MC#1）（含量8.5%）0.141gにDL-乳酸重合体（重量平均分子量約22,000）を基剤として製造してなるペプチドA含有のマイクロカプセル末（以下、MC#2）（含量7.5%）1.920gを加えて混合し、2種混合型マイクロカプセル末（以下、コンボA）を調製した。この時の組合せ比率は1対12（ペプチドAの重量比として）であった。

## 実施例2

## 【0017】

DL-乳酸重合体（重量平均分子量約15,000）を基剤としてなるペプチドA含有のマイクロカプセル末（以下、MC#3）（含量7.8%）0.184gにマイクロカプセル末MC#2（含量7.5%）1.720gを加えて混合し、2種混合型マイクロカプセル末（以下、コンボB）を調製した。この時の組合せ比率は1対9（ペプチドAの重量比として）であった。

## 実施例3

## 【0018】

マイクロカプセル末MC#3（含量7.8%）0.154gにマイクロカプセル末MC#2（含量7.5%）1.920gを加えて混合し、2種混合型マイクロカプセル末（以下、コンボC）を調製した。

この時の組合せ比率は 1 対 1 2 (ペプチド A の重量比として) であった。

#### 試験例 1

##### 【0 0 1 9】

実施例 2 で調製した 2 種混合型マイクロカプセル末、コンボ B の 120mg (ペプチド A として 9mg) を分散媒約 0.3mL で懸濁しラットに皮下注射して、血清中のペプチド A 濃度を測定した。MC#2 の 120mg (ペプチド A として 9mg) を分散媒約 0.3mL で懸濁しラットで同様の試験をし、1 種単独での血中濃度推移と比べた。投与後 5 週までの血中濃度推移を図 1 に示す。投与後 1 週以内の血中濃度を比較した場合、コンボ B は MC#2 より高値を推移し、両者の徐放速度は異なっており、2 種混合型マイクロカプセルの放出性への効果が確認された。

。

##### 【産業上の利用可能性】

##### 【0 0 2 0】

徐放期間の異なる GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルを組み合わせるにより、投与初期の薬物の放出量を増大させ、かつ長期にわたって一定の薬物量を放出する徐放性に優れた製剤を得ることができる。

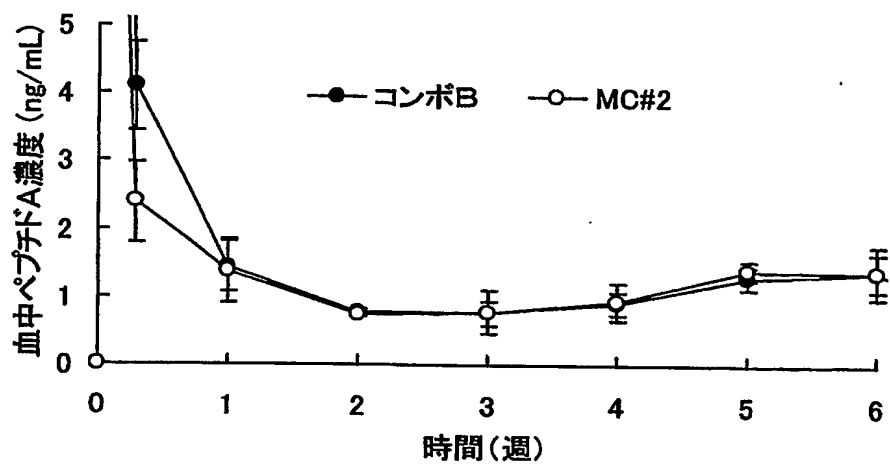
##### 【図面の簡単な説明】

##### 【0 0 2 1】

【図 1】試験例 1 の結果を示した図である。●はコンボ B を投与したときのペプチド A の血中濃度を示し、○は MC#2 を投与したときのペプチド A の血中濃度を示す。

【書類名】 図面

【図 1】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた徐放性を示す徐放性マイクロカプセル製剤の提供。

【解決手段】 長期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルと短期に GnRH アゴニストまたはその塩を徐放するマイクロカプセルとを組み合わせる徐放性製剤。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 4 - 0 3 4 1 8 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 9 3 4 ]

1. 変更年月日

1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001922

International filing date: 09 February 2005 (09.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-034180  
Filing date: 10 February 2004 (10.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse